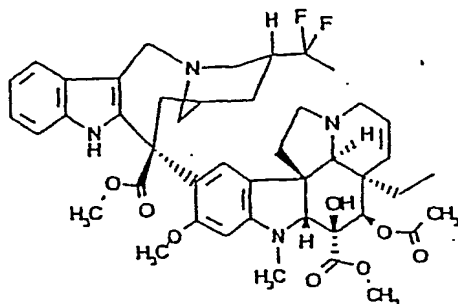


TITRE : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE VINFLUNINE DESTINEE A
UNE ADMINISTRATION PARENTERALE, PROCEDE DE PREPARATION ET
UTILISATION

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration parentérale de vinflunine.

- 5 L'étude des propriétés anti-néoplasiques des alcaloïdes de Vinca Roséa (famille des Apocynacées) a déjà permis de mettre en évidence les activités intéressantes de composés à structure indolique comme la vincristine, la vinblastine ou leurs dérivés comme la vinflunine : 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine de formule (a) suivante :



décrit dans le brevet EP 0 710 240.

Mais la mise au point des formulations injectables de ces principes actifs s'est toujours heurtée à des problèmes liés à leur stabilité en solution aqueuse.

Durant de très nombreuses années, seule la forme lyophilisée a été commercialisée. Nécessitant une reconstitution extemporanée avec le contenu d'une ampoule solvant avant administration, le lyophilisat présentait des inconvénients majeurs liés aux dangers engendrés par sa manipulation :

- Risque d'une reconstitution effectuée avec maladresse durant laquelle de fines gouttelettes de produit sont générées et peuvent contaminer le personnel soignant ou les locaux;

- Utilisation d'une mauvaise quantité de solvant ou d'une quantité inappropriée de principe actif si la spécialité pharmaceutique est présentée en différents flacons correspondant à différents dosages unitaires.

5 Ce dernier point est particulièrement important. Il illustre les possibilités potentielles d'une dose non thérapeutique administrée au patient ou d'une exposition de celui-ci à un surdosage accidentel.

10 Le brevet US 4,619,935 a laissé entrevoir la possibilité de formuler des solutions injectables prêtes à l'emploi pour les alcaloïdes du Vinca.

Cependant, les formules mises en œuvre sont complexes. Elles comprennent, en plus du principe actif :

- un sucre ou un polyol dérivé d'un sucre, comme le mannitol,
- un tampon acétate, pour maintenir le pH de la solution dans l'intervalle 3,0 – 5,0, et plus particulièrement dans l'intervalle 4,4 – 4,8. Sa molarité est comprise 15 entre 0,02 et 0,0005 M, préférentiellement 0,01 et 0,002 M,
- des conservateurs anti-microbiens.

20 Il est à remarquer que malgré l'effet stabilisant attribué au tampon acétate, qui permet de prévenir toute dégradation due à un changement de pH causé par la décomposition des alcaloïdes, la formulation objet de l'invention ne jouit que d'une stabilité de 1 an à 5°C.

25 La complexité des formules brevetées est allée croissante : le brevet FR 2 653 998 décrit une composition pharmaceutique à usage parentéral, contenant un alcaloïde de type bis-indole tel que la vincristine, la vinblastine ou la 5'-nor-anhydrovinblastine. Elle est caractérisée en ce qu'elle comprend en solution aqueuse un complexe de zinc d'un sel d'alcaloïde de type bis-indole, un gluconate de métal bivalent et un agent conservateur dissous dans un alcool mono ou polyhydrique.

30 La stabilité indiquée pour ces compositions est d'au moins 24 mois quand elles sont conservées au réfrigérateur.

Le brevet européen EP 0 298 192 met en avant l'effet favorable des sels de l'acide éthylènediaminetetracétique, en particulier le sel de sodium, sur la stabilité des solutions aqueuses d'alcaloïdes dimères du Vinca. Ces solutions aqueuses sont tamponnées avec un tampon acétate afin de maintenir le pH entre les valeurs 3,0 à 5,5, préférentiellement 4,0 à 5,0.

Dans ces conditions, en regard des spécifications retenues (teneur en alcaloïde comprise entre 90 % et 110 % de la teneur théorique), la solution reste stable 30 mois à une température de 2 à 8°C.

Le brevet canadien 2,001,643, relatif à une solution injectable de vincristine, met aussi l'accent sur la nécessité de mettre en œuvre un tampon acide acétique / acétate de sodium pour maintenir le pH de la solution entre les valeurs 3,5 et 5,5, plus particulièrement entre 4,0 et 4,5. La formulation décrite dans l'invention est stable 18 mois à 5°C, et peut-être même 24 mois à 5°C.

Le ditartrate de vinflunine ou 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine L - (+) tartrate est une poudre blanche qui doit être conservée à une température négative, inférieure à -15°C, sous une atmosphère de gaz inerte comme l'azote ou l'argon.

De façon tout à fait inattendue, il a été trouvé que le ditartrate de vinflunine était beaucoup plus stable une fois dissous dans l'eau que sous forme pulvérulente.

La solution aqueuse injectable est en effet conservée à une température positive, comprise entre + 2°C et + 8°C. Ceci est totalement surprenant car il est bien connu que les réactions chimiques de dégradation surviennent plus facilement en milieu liquide qu'à l'état solide.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.

L'objet de l'invention repose sur l'extraordinaire simplicité de la formulation qui contraste avec les compositions décrites dans les brevets rappelés initialement.

Avantageusement, le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.

5

Avantageusement, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse stable, stérile et apyrogène, prête à l'emploi, injectable.

Avantageusement, la composition selon la présente invention ne contient aucun conservateur.

10

Dans un premier mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon. La composition est ainsi constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour

15

préparation injectable. Avantageusement, le pH de cette solution est égal à 3,5.

Dans un deuxième mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon encore plus avantageuse, la composition pharmaceutique selon la présente invention est constituée par le ditartrate de vinflunine, de l'eau pour préparation injectable et un tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon avantageuse la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.

20

Avantageusement, le système tampon est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique/ citrate de sodium.

25

De façon avantageuse, le pH est obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium de molarités comprises entre 0,05 M et 0,2 M.

De façon encore plus avantageuse, le tampon pH est constitué par le tampon acide

30

acétique / acétate de sodium et le pH de la composition est alors de 3,5 ou le tampon pH

est constitué par le tampon acide citrique / citrate de sodium et le pH de la composition est alors de 4.

Avantageusement, la composition selon la présente invention contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml ou 30 mg/ml. Cette concentration est donc exprimée en vinflunine base. La quantité administrée est fonction de la surface corporelle des patients.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition selon la présente invention répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la quantité de vinflunine ditartrate correspondant respectivement dans chacune des formules à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base. Ces données sont rassemblées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : exemples de compositions unitaires de la solution aqueuse

NOM DES COMPOSANTS	DOSAGES UNITAIRES VINFLUNINE		
	68,35 mg	136,70 mg	341,75 mg
Vinflunine ditartrate	68,35 mg	136,70 mg	341,75 mg
correspondant à	50,00 mg	100,00 mg	250,00 mg
Vinflunine base			
Eau pour préparations injectables	qsp 2 ml	qsp 4 ml	qsp 10 ml

Le tableau 1 ci-dessus montre la possibilité de préparer en flacons 3 dosages unitaires de vinflunine résultant de la répartition en différents volumes d'une même solution

aqueuse de ditartrate de vinflunine ayant une concentration de 25 mg/ml exprimée en vinflunine base.

5 Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la composition selon la présente invention reste stable pendant au moins 36 mois à $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

10 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention est administrée par perfusion, en voie intra-veineuse, après sa dissolution dans des solutions de perfusion telles que les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

15 La présente invention concerne donc également la composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation comme médicament, en particulier pour traiter le cancer, avantageusement pour une administration parentérale, de façon avantageuse par voie intra-veineuse par perfusion, de façon encore plus avantageuse, lors de chimiothérapie en tant qu'antineoplasique et antitumoral.

20 La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition selon la présente invention pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion, de façon avantageuse, destiné au traitement du cancer.

L'administration parentérale notamment par voie intra-veineuse, d'une composition pharmaceutique de vinflunine selon la présente invention permet de traiter les cancers sensibles à l'action de la vinflunine.

25 La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une composition selon la présente invention comprenant les étapes successives suivantes :

- (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables
- (b) addition éventuelle d'un tampon pH

-(c) stérilisation par filtration de la solution vrac.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé selon la présente invention comprend l'étape supplémentaire (d) de répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans un conditionnement. Avantagusement, ce conditionnement est choisi parmi les ampoules de verre, préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

La présente invention concerne donc également un récipient de conditionnement contenant la composition selon la présente invention.

Ce récipient de conditionnement peut être choisi parmi les ampoules de verre préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif.

Exemple 1 : Comparaison de la stabilité entre le ditartrate de vinflunine sous forme pulvérulente et le ditartrate de vinflunine en solution aqueuse (composition selon la présente invention).

25

Le tableau 2 ci-dessous montre les résultats de stabilité obtenus pour un lot de ditartrate de vinflunine lyophilisé pulvérulent (lot 503) et un lot de solution aqueuse à 25 mg / ml de vinflunine base (lot SB0222) fabriqué avec ce même lot de ditartrate de vinflunine, après 3 mois et 6 mois de conservation à 25°C. La stabilité est suivie à travers

l'évolution du total des impuretés présentes, apparentées à la vinflunine.

Tableau 2 : résultats de stabilité ditartrate de vinflunine/solution aqueuse

	Ditartrate de vinflunine (lot 503) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)	Solution aqueuse à 25 mg / ml (lot SB0222) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)
t₀	1,17	1,23
t₃ mois	2,75	1,45
t₆ mois	3,48	2,00

Après 6 mois de conservation à 25°C, le total des impuretés apparentées à la vinflunine est augmenté de :

- 5 – 62 % dans la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine,
 – 197 % pour le ditartrate de vinflunine pulvérulent

Exemple 2 : Etude de stabilité en fonction du pH des compositions selon la présente invention

- 10 Des études de stabilité ont été conduites sur des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine, dans un domaine de pH compris entre 2,5 et 5,0, et plus particulièrement entre 3,0 et 4,0. Le pH était obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium 0,2 molaires.

Les formules centésimales mises en œuvre sont présentées dans le tableau 3 ci-après.

- 15 Elles correspondent à une concentration en vinflunine de base de 30 mg / ml.

Tableau 3 : formules des solutions aqueuses tamponnées

	COMPOSITIONS		
	BS1332 (pH= 3,5)	BS1330 (pH = 3,5)	BS1327 (pH = 4,0)
Vinflunine ditartrate	4,101 g	4,101 g	4,101 g
correspondant à	3 g	3 g	3 g
Vinflunine base			
Acide acétique glacial	1,185 g		
Acétate de sodium	0,100 g		
Acide citrique monohydraté		2,885 g	2,460 g
Citrate de sodium dihydraté		1,903 g	2,497 g
Eau pour préparations injectables	qsp 100 ml	qsp 100 ml	qsp 100 ml

Les résultats ont été comparés à ceux concernant une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon, conservée dans les mêmes conditions. Le pH de cette solution est égal à 3,5.

Les composition et références des solutions testées sont rassemblées dans le tableau4 ci-dessous.

Tableau 4 : composition et référence des solutions testées

Composition	Référence Formule
Solution à pH = 2,5 (tampon citrate)	BS 1325
Solution à pH = 3 (tampon citrate)	BS 1326
Solution à pH = 3,5 (tampon citrate)	BS 1330
Solution à pH = 4 (tampon citrate)	BS 1327
Solution à pH = 5 (tampon citrate)	BS 1328
Solution à pH = 3,5 (tampon acétate)	BS 1332
Solution aqueuse non tamponnée	BS 1331

La Figure 1 représente l'évolution déterminée par HPLC de la teneur en impureté totales apparentées à la vinflunine en fonction du temps, dans des conditions stressantes (45 jours à 60°C), pour chaque formule indiquée dans le tableau 3.

5

Ils sont complétés par les résultats indiqués dans le tableau 4 ci-après de l'évolution de la couleur des solutions pendant 7 jours à 60°C.

Le suivi de l'absorbance de ces solutions, dans l'ultra-violet, à 410 nm, est révélateur de l'apparition de dérivés d'oxydation de la vinflunine non chromatographiés en HPLC.

Tableau 5 : évolution de l'absorbance

LOTS	Absorbance à 410 nm	
	t ₀	t ₇ jours
BS1325 pH = 2,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,021	0,645
BS1326 pH = 3,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,520
BS1330 pH = 3,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,354
BS1327 pH = 4,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,023	0,346
BS1328 pH = 5,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,896
BS1332 pH = 3,5 Tampon acétate : 0,2 M	0,021	0,226
BS1331 pH = 3,5 Sans tampon	0,019	0,171

Seule la solution non tamponnée, pH = 3,5, présente une absorbance inférieure à 0,200 après 7 jours à 60°C.

Les résultats indiquent que la stabilité de la vinflunine est meilleure pour une valeur de pH comprise entre 3,0 et 4,0 mais est dépendante de la nature des ions composant le tampon. A pH = 3,5, le tampon acide acétique / acétate de sodium assure une meilleure stabilité que le tampon acide citrique / citrate de sodium. Pour ce dernier tampon, les résultats sont meilleurs à pH = 4.

De façon tout à fait surprenante, il s'avère que la stabilité de la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine, à son pH instantané de 3,5, est meilleure que la stabilité des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine tamponnées à pH = 3,5.

Ces bons résultats sont confirmés par les résultats à long terme rassemblés dans le tableau 6 ci-après qui indiquent que la composition pharmaceutique aqueuse injectable de vinflunine selon la présente invention peut être conservée au moins 36 mois à 5°C ± 3°C sans subir de dégradation importante.

Tableau 6 : résultats de stabilité de la composition pharmaceutique aqueuse selon la présente invention

	t ₀	t ₃ mois	t ₆ mois	t ₁₂ mois	t ₂₄ mois	t ₃₆ mois
Lot CLP004						
Teneur en vinflunine						
en mg /ml	30,8	30,4	30,4	30,4	30,3	30,2
(théorie = 30,0)						

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la composition est constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour préparation injectable.
4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisé en ce que la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que le système tampon pH est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique / citrate de sodium.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que la composition contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée en ce qu'elle répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la vinflunine ditartrate correspondant respectivement à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'elle reste stable pendant au moins 36 mois à $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

10. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion.
11. Utilisation selon la revendication 10 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement du cancer.
12. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant les étapes successives suivantes :
- (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables
 - (b) addition éventuelle d'un tampon pH
 - (c) stérilisation par filtration de la solution vrac.
 - (d) répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans le conditionnement choisi, avantageusement parmi les ampoules de verre, les flacons de verre ou les seringues pré-remplies.
13. Récipient de conditionnement contenant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

1/1

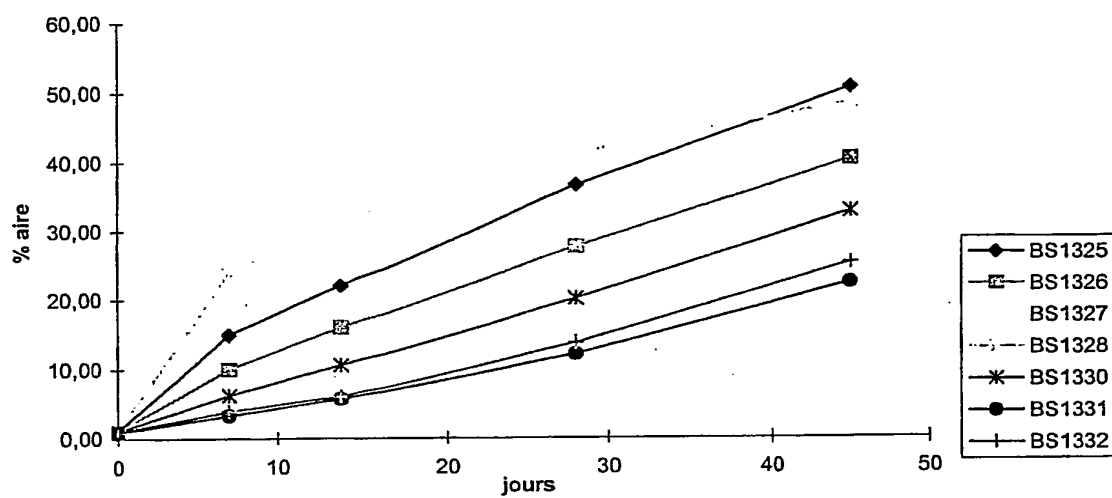


FIG 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR2004/003287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4375 A61P35/00 A61K9/08 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 923 876 A (FRANCIS DANIEL L ET AL) 8 May 1990 (1990-05-08) abstract column 2, line 60 - column 3, line 8 column 3, line 57 - column 4, line 2	1-13
Y	EP 0 298 192 A (TEVA PHARMA) 11 January 1989 (1989-01-11) cited in the application page 2, lines 33-58 page 3, lines 11-14 examples	1-13
Y	US 4 619 935 A (ROBISON ROBERT L) 28 October 1986 (1986-10-28) cited in the application the whole document	1-13

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2005

Date of mailing of the international search report

30/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/003287

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HILL BRIDGET T: "Vinflunine, a second generation novel Vinca alkaloid with a distinctive pharmacological profile, now in clinical development and prospects for future mitotic blockers" September 2001 (2001-09), CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, VOL. 7, NR. 13, PAGE(S) 1199-1212 , XP002297712 ISSN: 1381-6128 figure 1 page 1208, left-hand column, lines 36-42 page 1208, right-hand column, lines 31-39 tables 1,3</p>	1-13
A	<p>HILL B T ET AL: "Superior in vivo experimental antitumour activity of vinflunine, relative to vinorelbine, in a panel of human tumour xenografts." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (OXFORD, ENGLAND : 1990) MAR 1999, vol. 35, no. 3, March 1999 (1999-03), pages 512-520, XP002297710 ISSN: 0959-8049 page 513, left-hand column, lines 27-36</p>	1-13
A	<p>KRUCZYNSKI A ET AL: "Preclinical in vivo antitumor activity of vinflunine, a novel fluorinated Vinca alkaloid" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY 1998 GERMANY, vol. 41, no. 6, 1998, pages 437-447, XP002297711 ISSN: 0344-5704 page 438, right-hand column, lines 13-21</p>	1-12

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.